

*Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. v. Meyenburg)
und dem pathologisch-anatomischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen (Direktor: Prof. Dr. E. Uehlinger)*

DIE KNOCHENVERÄNDERUNGEN BEI DER NEUROFIBROMATOSIS RECKLINGHAUSEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

GAUDENZ MILLER

VON SOLOTHURN

MIT 16 ABBILDUNGEN

ZÜRICH 1953

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON PROF. H. VON MEYENBURG



Erschienen in „*Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, vereinigt mit Röntgenpraxis*“

Band 78, Heft 6 (1953), Seite 669, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Die Knochenveränderungen bei der Neurofibromatosis Recklinghausen

Von **G. Miller**

Mit 16 Abbildungen

Johann Caspar Lavater beschreibt 1778 in seinen „Physiognomischen Fragmenten“ ein sechs- bis siebenjähriges Mädchen, das sich zur Schau herumführen ließ, und hin und wieder mit Rehhaaren bewachsen, besonders aber durch schwammdichte Auswüchse am Rücken, die ebenfalls dünn behaart und rehfarbig waren, merkwürdig war. Etwas später erzählt Buffon in seiner „Histoire naturelle générale et particulière“ von einem Mädchen, dessen ganzer Körper, das Gesicht und die Glieder mit größeren und kleineren Flecken übersät war. Einzelne dieser Flecken sollen behaart gewesen sein, wobei Buffon die Haare, als denen des Kalbes oder des Eichhörnchens ähnlich, beschreibt. In beiden Arbeiten machen die ausführliche Beschreibung und die Zeichnungen der Kinder das Vorliegen einer Neurofibromatosis Recklinghausen wahrscheinlich.

1792 beschreibt Tilesius in seiner „Historia pathologica singularis cutis turpitudinis“ einen weiteren Patienten, bei welchem die Diagnose Neurofibromatose unzweifelhaft ist. Seine Beobachtungen sind äußerst genau niedergelegt und durch meisterhafte, farbige Tafeln ergänzt. Er hat wohl als erster dieses Syndrom eindeutig beschrieben. Die Abbildungen seines Patienten zeigen einen untersetzten, gedrungenen Körperbau, eine deutliche Kyphoskoliose und pratenförmige Hände. Von Recklinghausen gebührt das Verdienst, den Zusammenhang der typischen, weichen Hauttumoren mit dem Nervensystem nachgewiesen zu haben.

1901 und 1903 veröffentlicht Adrian größere Zusammenstellungen der bekanntesten Fälle und weist erstmals auf die Knochenveränderungen, Skelettmißbildungen und endokrine Störungen hin. Unter den Knochenveränderungen schildert er partielle Hyperthrophien der Schädelknochen, Exostosen und Knochendefekte. Die Knochenveränderungen treten so gehäuft auf, daß Adrian in ihnen eine typische Begleiterscheinung, wenn auch nicht ein konstantes Symptom der Neurofibromatose erblickt. 1924 veröffentlichen Brooks und Lehman 7 Fälle mit Knochenveränderungen, und sie beschreiben in den Beobachtungen 3 und 7 erstmals auch Knochenzysten. 1930 bearbeitet Michaelis ausführlich die Mechanik der Wirbelsäulenverbiegungen bei der Neurofibromatose auf Grund eines Beobachtungsgutes von 3 Fällen. 1932 berichtet Stalman aus der orthopädischen Heil- und Lehranstalt Annastift in Hannover über 35 Patienten, die Pigmentflecken und Skelettveränderungen aufweisen. Darunter finden sich mehrere Fälle von Neurofibromatose. 5 Patienten zeigen eigentümliche zystische Erweiterungen in den langen Röhrenknochen oder Spontanfrakturen mit Verbiegungen der Oberschenkelknochen. Stalman läßt die Frage eines Zusammenhanges mit der Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen (primärer Hyperparathyreoidismus mit Skelettveränderungen) offen. Seither mehren sich die klinisch-röntgenologischen Arbeiten über Einzelfälle von Neurofibromatose mit mehr oder weniger ausgesprochenen Skelettveränderungen.

Innerhalb Jahresfrist konnte ich 3 Fälle von generalisierter Neurofibromatose anatomisch verarbeiten. Der eine weist äußerst charakteristische Knochenveränderungen auf, während die beiden anderen solche nur angedeutet zeigen.



Abb. 1



Abb. 2

Abb. 1 (Fall 1). 26 jähriger. Schwere generalisierte Neurofibromatose. Lappenelephantiasis der rechten Gesichtshälfte. Status nach mehreren, korrektiven Gesichtsplastiken. (Aufnahme: Augenklinik des Kantons-spitals St. Gallen.) — Abb. 2. Derselbe Patient, 45jährig. Status nach Enukektion des rechten Auges mit 37 Jahren. (Aufnahme: Chir. Univ.-Klinik, Zürich.)

Fall 1: P. Gottfried, geb. am 24. 5. 1899, gest. am 11. 12. 1950. S. Nr. 717/50.

Neurofibromatosis generalisata Recklinghausen mit schwerer Kyphoskoliose der Brust-wirbelsäule*.

Die Angaben über die Entstehung der Kyphoskoliose sind ungenau. Sie ist erstmals mit etwa 17—18 Jahren nachgewiesen. 16jährig tritt Patient in die Chir. Klinik der Univ. Zürich (Prof. Sauerbruch) ein. Die rechte Gesichts- und Nasenhälfte sind wulstförmig verdickt. Breite, schwammartige Hautfalten hängen rüsselförmig über die rechte Wange herunter. Die rechte Oberlippe ist $\frac{1}{2}$ mal länger als die linke. Seit dem 6. Altersjahr langsame Verschlimmerung dieses Befundes. Die histologische Untersuchung aus Exzisionsmaterial (Path.-anat. Institut der Univ. Zürich, Prof. Busse) ergibt ein Spindelzellsarkom. Dem Patienten wird die geschwulstig verdickte Haut und der rechte Oberkiefer in mehreren Eingriffen reseziert. 1923, bei einem weiteren Aufenthalt in der Chir. Klinik der Univ. Zürich, erste genaue Beschreibung des Thorax: Rechtsskoliose der Brustwirbelsäule. Brustkorb schmal, nach rechts ausgewölbt, nach links eingezogen. Die Haut zeigt besonders rechtsseitig einige Fibrome. 1924 Plastik der rechten Wange durch Prof. Hotz, Basel (Abb. 1). Im Jahre 1935 Enukektion des rechten Bulbus wegen Glaukoms (Augenklinik des Kantonsspitals Luzern, Prof. Hegner). 1944 korrektive Gesichtsplastik in der Chir. Klinik der Univ. Zürich, Prof. Brunner (Abb. 2). 1946—1949 mehrere korrektive Gesichtsplastiken in der Chir. Klinik der Univ. Basel, Prof. Henschen und Prof. Schürch. Prof. A. Werthe-mann und Prof. S. Scheidegger erheben an den exzidierten Gewebstücken folgenden Befund (Nr. 8346/46, Path.-anat. Anstalt der Univ. Basel): Histologisch ist eine Neurofibromatose vorhanden, wobei feine Nerven-äste nachgewiesen werden können, welche feine zapförmige Stränge bilden. Man kann zeigen, wie sich diese neugebildeten Fasern ungleichmäßig durchflechten und in ihren Ausläufern bis an die Epidermis vorragen. Manchmal werden auch Gefäße von diesen Wucherungen umschlossen. Ein zweites Stück zeigt viel weniger deutlich diese

* Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten und Röntgenbilder bin ich den Herren Prof. Dr. G. Fanconi, Chefarzt der Univ.-Kinderklinik Zürich, Dr. O. Gsell, Chefarzt der Med. Klinik, Kantonsspital St. Gallen, Dr. O. Keller, Chefarzt des Krankenhauses Wallenstadt, Dr. J. Oberholzer, Chefarzt der Chir. Klinik des Kantonsspitals St. Gallen, Prof. Dr. H. Schinz, Chefarzt des Univ.-Röntgeninstitutes Zürich, Dr. A. Schirmer, Chefarzt des Röntgeninstitutes des Kantonsspitals St. Gallen und Dr. F. Schönen-berger, Chefarzt des Krankenhauses Uznach, zu Dank verpflichtet.

Wucherungen. Es besteht mehr eine diffuse fibröse Reaktion, ohne daß eigentliches Nervengewebe nachgewiesen werden könnte. Diagnose: Neurofibromatöse Wucherung. Am 6. 12. 1950 tritt der Patient wegen zunehmender Dyspnoe in die Med. Klinik des Kantonsospitals St. Gallen (Dr. O. Gsell) ein. Die Durchleuchtung zeigt eine enorme Verkrümmung der Wirbelsäule, die fast das ganze rechte Ober- und Mittelfeld einnimmt. BD. 175/95. Urin mit Spur Eiweiß. Blutstatus o. B. Am 11. 12. 1950 stirbt Patient unter den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Sektionsdiagnose: Ausgedehnte Neurofibromatosis cutis (Recklinghausen). Neurofibrome in der Appendix und der Schilddrüse. Status nach Oberkieferresektion im Jahre 1915 und nach mehrmaligen Gesichtsplastiken rechts. Kyphoskoliose der gesamten Brustwirbelsäule. U-förmige Rechtsskoliose mit Scheitel auf dem 7. und 8. Brustwirbel. Entsprechende Deformierung des Brustkorbes mit hochgradiger Einengung der rechten Thoraxhälfte.

Schwere allgemeine Arteriosklerose. Stenosierende Koronarsklerose. Chronischer, frankensteinstückgroßer Myokardinfarkt in der Kammercheidewand, auf die Kammer Spitze übergreifend. Exzentrische Hypertrophie der rechten Herzkammer. Stauungsorgane. Struma diffusa et nodosa.

Röntgenologisch können folgende Skelettbefunde erhoben werden: Schädelaufnahme vom 5. 12. 1945: Andeutung einer granulären Atrophie des Schädeldaches. Im Ober- und Unterkiefer vergrößerte Spongiosazeichnung. Lamina dura erhalten. Thorax- und Wirbelsäulenaufnahme vom 5. 12. 1945: U-förmige Rechtsskoliose der Brust- und Thorakalwirbelsäule. Scheitel auf Höhe des 7. und 8. Brustwirbels. Entsprechende Rippen-

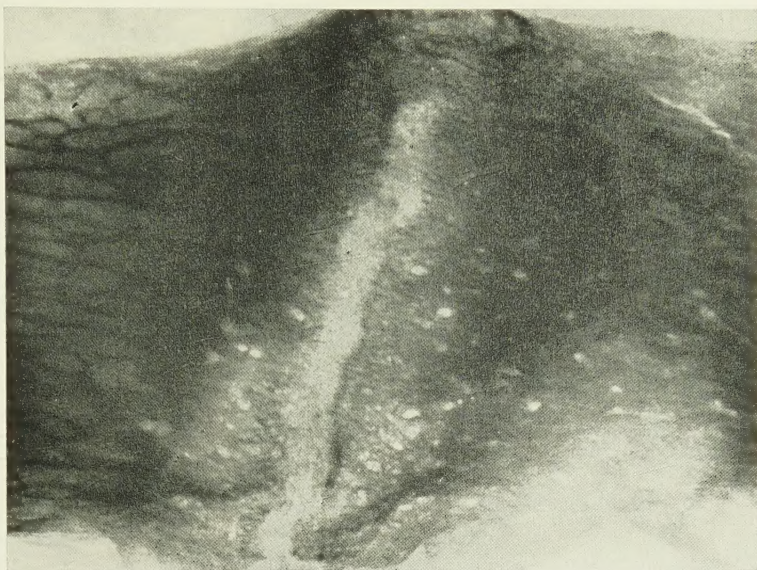


Abb. 3 a

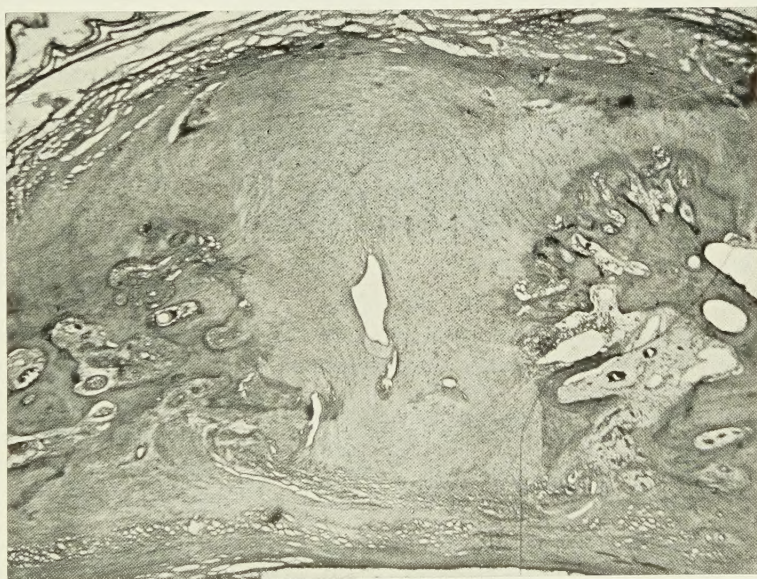


Abb. 3 b

Abb. 3 (Fall 1). 51-jähriger Mann. Neurofibromatose Recklinghausen. — a) Röntgenbild einer Umbauzone in der 5. rechten Rippe mit 2 mm breitem Spongiosaunterbruch, mäßige Randsklerose. — b) Histologisch entspricht der Umbauzone ein Spongiosaunterbruch. Die Lücke ist mit Faserknorpel ausgefüllt, der die Spongiosaabbruchflächen kappenartig überzieht. Zwischen den Kappen ist ein schmaler Spalt eingeschlossen, der von einem einschichtigen Mesothel ausgekleidet ist. Das Periost ist gut vaskularisiert und stark verdickt.

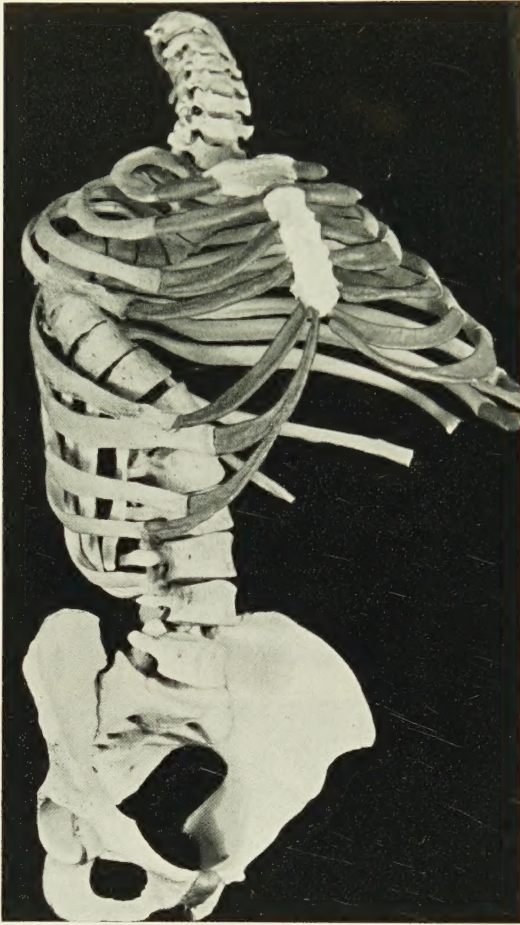


Abb. 4

(Fall 1). 51-jähriger Mann. Neurofibromatose Recklinghausen. Mazeriertes Stammskelett. Schwerste Kyphoskoliose der gesamten Brustwirbelsäule. U-förmige Rechtsskoliose mit Scheitel auf Höhe des 7./8. Brustwirbels. Entsprechende Deformierung des Brustkorbes mit hochgradiger Einengung der rechten Thoraxhälfte. Seitenaufnahme von halbrechts. (Aufnahme: Pathol. Institut der Univ. Zürich.)

Die histologischen Skelettuntersuchungen umfassen die Tibiaepi- und Metaphysen, die Patella, das Radiusköpfchen, die 5. rechte Rippe und das Schädeldach. In allen Knochen besteht eine mäßige, einfache Osteoporose. Es finden sich nur äußerst wenig Osteoblasten und -klasten. Nirgends osteoide Säume. Die Umbauzone der rechten 5. Rippe entspricht anatomisch einem Spongiosaunterbruch von 1,7 mm. Die Lücke ist mit Faserknorpel ausgefüllt, der die Spongiosaabbruchflächen kappenförmig überzieht. Zwischen den Kappen ist ein schmaler Spalt eingeschlossen, der seitlich vom Periostschlauch begrenzt wird. Der Spalt ist mit einem einschichtigen Mesothel ausgekleidet. Die Bruchflächen der Knochenbälkchen tragen knorrig Knorpelklappen, in die der Faserknorpel einstrahlt. Dadurch erscheint die Knochenknorpelgrenze verzahnt. An zahlreichen Stellen sind die Spongiosabälkchen durch Osteoklasten angenagt. Die Markräume enthalten fibröses Mark und reichlich Hämosiderinschollen. Das Periost ist gut vaskularisiert und stark verdickt (Abb. 3b).

Fall 2. B. Gottfried, geb. 1917, gest. 3. 7. 1951. S. Nr. 387/51. Neurofibromatosis generalisata Recklinghausen, kutane Form. Geringe allgemeine Osteoporose.

deformitäten, Deckplatten der Wirbelkörper schmal, Spongiosazeichnung axial-strähnig.

Makroskopische Befunde am mazerierten Skelett: Die Wirbelsäule beschreibt vom 3. Brustwirbel bis zum 2. Lendenwirbel eine U-förmige Rechtsskoliose, mit Scheitel auf der Höhe des 7. und 8. Brustwirbelkörpers, und kurzem kranialem und langgezogenem kaudalem Schenkel. Der 1. Brustwirbel nimmt noch eine normale Lage ein. Der 2. Brustwirbel ist ein a.-p. Keilwirbel und zeigt damit den Beginn der Kyphose an. Der 3. und 4. Brustwirbel sind Seitenkeilwirbel mit Schmalseite rechts. Dadurch bildet sich eine beinahe rechtwinklige Rechtsbiegung der Wirbelsäule aus. Der 5. Brustwirbel ist wiederum ein Seitenkeilwirbel, jedoch mit der Schmalseite links. Die Wirbel des Skoliosenscheitels sind sowohl im Bereiche der Deckplatten wie über die Processus transversi miteinander zu einem Block verschmolzen. Die Deckplatten der Wirbelkörper sind stark aufgeraut. Das Foramen vertebrae ist, entsprechend der Keilbildung, entweder rechts oder links zusammengepreßt, beziehungsweise ausgeweitet. Die Processus transversi sind plump, zum Teil hinten abgelenkt. Der kaudale Skoliosenschonkel bildet vom 8. Brust- zum 2. Lendenwirbel einen langgezogenen linkskonvexen Bogen, der allmählich in die normal gekrümmte Lendenwirbelsäule übergeht. Der Thorax ist entsprechend der Deformierung der Wirbelsäule rechts stark eingeeengt, links sehr ausgeweitet. Rechterseits sind die Rippen gespreizt, linkerseits aufgeschlossen. Die 5. rechte Rippe zeigt in der hinteren Axillärlinie, gerade auf dem Scheitel, der Skoliose, eine Umbauzone (Abb. 3a). Die 6. und 7. rechte Rippe sind nahe ihrem Ursprungsorte miteinander verbacken, indem sich zwischen den beiden Rippen eine Knochenbrücke ausbildete. Die 9., 10., 11. und 12. Rippe rechts verlaufen zuerst steil abwärts und drehen sich ungefähr in der Mitte um ihre Achse und ziehen nach einem scharfen Knick von da an horizontal und aufwärts. Dadurch kommt es an der Innenseite dieser Rippen zu einer beinahe kleinfingerdicken Kerbe, welche die ganze Breite der entsprechenden Rippe einnimmt. Die Halswirbelsäule zeigt öfters eine Unterteilung des Foramen costotransversarium durch 1—2 schmale Knochenbrücken. Das Becken ist nicht deformiert (Abb. 4). Femur, Tibia, Fibula: Form normal. Spongiosa, im Gegensatz zur Kompakta, stark atrophisch.

Über die Familienanamnese ist nichts bekannt. Die persönliche Anamnese gibt keine Aufschlüsse über das erstmalige Auftreten der Neurofibrome. 1944 Appendektomie, 1948 Hilusdrüsentuberkulose. Seit Juli 1950 im Spital Wallenstadt (Dr. O. Keller) wegen schwerster, doppelseitiger, offener Lungentuberkulose, Pneumothorax links. Keine Heilungstendenz. Eintritt des Todes am 3. 7. 1951.

Klinische Diagnose: Schwere kavernöse Lungentuberkulose, Empyem der linken Pleurahöhle. Neurofibromatosis generalisata Recklinghausen.

Sektionsdiagnose: Chronische, exsudativ-produktiv kavernöse Lungentuberkulose. Pyopneumothorax links mit vollständiger Atelektase der linken Lunge. Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva totalis dextra. Ulzeröse Kehlkopf- und Dünndarmtuberkulose. Nodöse Tuberkulose der tracheobronchialen Lymphknoten. Endocarditis chronica fibrosa valvulae mitralis. Schwerste Kachexie und Anämie.

Neurofibromatosis Recklinghausen generalisata mit zahlreichen bis walnußgroßen subkutanen Knötchen am Rumpf und den proximalen Teilen der Gliedmaßen. Vereinzelte bis frankensteinstückgroße Pigmentflecken am Rumpf. Allgemeine Osteoporose mäßigen Grades. Leichte Rechtsskoliose der Wirbelsäule.

Fall 3. B. Albert, geb. 1896, gest. 3. 7. 1950. S. Nr. 465/50. Allgemeine Neurofibromatose Recklinghausen, kutane Form. Intramurales Neurofibrom der Arteria vertebralis links mit Aneurysmabildung.

Familienanamnese unbekannt. Keine Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Neurofibromatose. Bis zu seinem Eintritt in die Med. Klinik des Kantonsspitals St. Gallen (Chefarzt Dr. O. Gsell) am 30. 7. 1950 arbeitete Patient als Hilfsarbeiter. Am 29. 7. Schwindelgefühl, Unwohlsein, mehrmaliges Erbrechen. Abends Koma. Die Untersuchung ergibt eine Hemiparese und Facialisparese rechts. Aphasie. Patellarsehnenreflexe beidseits gesteigert, Achillessehnenreflexe normal. Keine pathologischen Reflexe. Puls 48, BD 120/70. WaR neg. Rest-N 40 mg%. Leukozyten 11000. Typische Neurofibromatose. Eintritt des Todes am zweiten Spitaltag in tiefem Koma.

Sektionsdiagnose. Todesursache: Frische, weiße Erweichung der linken Kleinhirnhälfte. Frischer, thrombotischer Verschuß eines taubeneigroßen Aneurysmas der linken Arteria vertebralis, unmittelbar nach Abgang von der Arteria subclavia. Arrosion der Halswirbelsäule durch das Aneurysma. Befund: Endocarditis chronica fibrosa recidivans verrucosa valvulae mitralis. Mitralstenose. Ausgedehnte Bronchopneumonien. Allgemeine Neurofibromatosis Recklinghausen mit zahlreichen Pigmentflecken und Neurofibromen des Stammes, des Nervus phrenicus und der mesenterialen Nervenstränge. Neurofibrom in der Adventitia der linken Arteria vertebralis und Bildung eines taubeneigroßen Aneurysmas. Halsgefäße und Halswirbelsäule bieten folgenden Befund:

Aorta zart, elastisch. Mittlerer Aortenumfang im Brustteil $5\frac{1}{2}$, im Bauchteil 5,2 cm. Die linke Arteria subclavia ist fast daumendick erweitert. Die Arteria vertebralis zeigt unmittelbar nach Abgang der linken Arteria subclavia eine gut taubeneingroße, spindelige Auftreibung und bildet einen dünnwandigen Sack, der mit thrombotischen Massen angefüllt ist. Das rundovale Aneurysma läuft kranialwärts kegelförmig aus. Entsprechend diesem Aneurysma zeigt die Halswirbelsäule linkerseits auf der Höhe des 6. und 7. Halswirbels im Winkel zwischen Wirbelkörper und Processus transversus eine flache Mulde, von $2\frac{1}{2}:1\frac{1}{2}$ cm Größe, die im Röntgenbild nicht zur Darstellung kommt. Die Seitenfläche des 7. Halswirbelkörpers zeigt eine flache, nagelgroße Arrosion, die mit glatter Kortikalis ausgekleidet ist. Sie geht ohne scharfe Begrenzung in eine muldenartige Vertiefung in der Vorderfläche des Processus transversus über. Die vordere, knöcherne Begrenzung des Foramen costotransversarium ist abgebaut. Das Foramen costotransversarium im Processus transversus des 6. Halswirbels ist stark ausgeweitet, mißt 12 mm im Durchmesser. Die vordere Knochenspanne ist bis auf eine dünne Lamelle abgebaut. Die Foramina costotransversaria des 5., 4. und 3. Halswirbels sind linkerseits durchwegs weiter als rechterseits (Abb. 5).

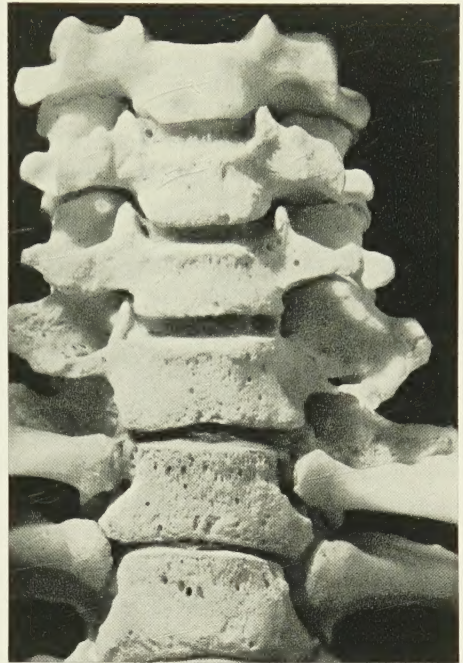


Abb. 5

(Fall 3). 54-jähriger Mann. Neurofibromatose Recklinghausen. Intramurales Neurofibrom der Art. vertebralis links. Dementsprechend zeigt die Halswirbelsäule linkerseits auf der Höhe des 6. und 7. Halswirbels, im Winkel zwischen Wirbelkörper und Processus transversus eine flache Mulde ←. Die Seitenfläche des 7. Halswirbelkörpers zeigt eine flache, nagelgroße Arrosion. Die vordere, knöcherne Begrenzung des Foramen costotransversarium ist abgebaut.

Histologisch besteht die Aneurysmawand aus einer stark verdickten Intima mit Schichtwechsel von zellreichem, fibrillärem Bindegewebe und kapillarreichem Granulationsgewebe. Die Restlichtung ist durch einen frischen Thrombus verschlossen, dessen Randabschnitte vom Intimapolster aus organisiert werden. Media abschnittsweise deutlich ausgezogen. Adventitia größtenteils durch kleinspindelzelliges, neurofibromatöses Gewebe ersetzt.

Diese Befunde werden ergänzt durch 26 Beobachtungen (Fall 4—29), bei denen die Diagnose ebenfalls durch eine Obduktion gesichert ist, aber keine eingehendere Skelettuntersuchung stattgefunden hat, und 12 klinischen Beobachtungen (Fall 30—41). Unter diesen 41 Beobachtungen von Neurofibromatose befinden sich 28 Männer und 13 Frauen. 22 Männer und 8 Frauen sind gestorben. Der jüngste Patient erreichte ein Alter von $7\frac{1}{2}$ Jahren, der älteste von 87 Jahren. Das Durchschnittsalter der verstorbenen männlichen Patienten beträgt 40,7 Jahre, der weiblichen 46,1 Jahre. Die durchschnittliche Körperlänge von 17 männlichen Patienten beträgt 154,4 cm, von 5 weiblichen Patienten 151,8 cm. Von den 29 letalen Neurofibromatosen steht 12mal die Todesursache mit der Neurofibromatose in unmittelbarem Zusammenhang. Bemerkenswert ist die Häufung von Hirntumoren, von denen wir folgende finden:

Multiple Meningiome (Wisharts Syndrom) in den Fällen 9	
und 15	2mal
Neurinom des Mittelhirns in Fall 6	1mal
Zentrales Gliom in Fall 21	1mal
Ganglioneuroma cerebri in Fall 11	1mal
Astrocytome in den Fällen 22 und 29	2mal
Gliom der Medulla oblongata in Fall 10	1mal

Neurofibrome der Spinalnerven mit Kompression des Rückenmarkes finden sich in den Fällen 12, 13 und 14. Bemerkenswert ist das Vorkommen eines Phäochromoblastoms der Nebenniere. Auffallend hoch ist die Lungentuberkulose als Todesursache vertreten (4 Fälle).

Bei Tumoren der regio hypothalamica kann es zu endokrinen Störungen kommen, die an sich nicht zum Erscheinungsbild der Neurofibromatose gehören, aber viel zur Verwirrung und Gleichstellung mit der polyostotischen fibrösen Dysplasie beigetragen haben.

So zeigt Fall 22 einen stark erhöhten Blutdruck, eine ausgesprochene Fettsucht und einen femininen Habitus. In Fall 31 besteht eine Pubertas praecox mit vorzeitigem Epiphysenschluß und eine vorübergehende Fettsucht. Zusammen mit dem stark konzentrisch eingeeengten Gesichtsfeld und dem psychoorganischen Syndrom drängt sich auch bei dieser Beobachtung die Diagnose eines Hypothalamustumors auf (Beobachtung Prof. Dr. med. G. Fanconi, Zürich). Albright betont, daß außer bei der Kombination mit Hirntumoren bei Neurofibromatose keine Pubertas praecox vorkomme.

Obwohl ich der Vererbung der Neurofibromatose nicht besonders nachgegangen bin, findet sich doch in den Krankengeschichten der Fälle 7, 9, 21, 33 und 41 eine deutliche familiäre Belastung. Hoede erwähnt, daß der Erbgang unregelmäßig dominant ist, und daß sich nicht nur die Krankheit als solche, sondern auch deren Schwere zu vererben scheint. Leers und Grohmann berichten von zwei eineiigen Zwillingen, die beinahe symmetrische Hautveränderungen aufwiesen.

Die charakteristischen Skelettveränderungen bei der Neurofibromatosis Recklinghausen

Die Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose lassen sich wie folgt klassifizieren:

1. Örtliche, durch Neurofibrome bedingte Knochenveränderungen. Sie sind meist monostisch.
 - a) Das periostale und extraperiostale Neurofibrom.
 - b) Das subperiostale Neurofibrom.
 - c) Das intraosseäre Neurofibrom.
 - d) Das intramedulläre Neurofibrom.
2. Komplexe, dysplastische Knochenveränderungen. Oft ergreifen sie eine ganze Extremität.
 - a) Die periphere Wachstumshemmung.
 - b) Die partielle Hypertrophie und Hyperplasie.
 - c) Die kongenitalen Mißbildungen, deren ausschließliches Vorkommen bei der Neurofibromatose nicht erwiesen ist, die aber gehäuft auftreten.

3. Generalisierte Skelettveränderungen.

a) Die Osteoporose und deren Begleiterscheinungen.

b) Die Osteomalazie mit Milkman-Syndrom (Cachexie osseuse).

An Hand meines eigenen Beobachtungsgutes und des Schrifttums sollen die Skelettveränderungen besprochen werden.

1. Örtliche, durch Neurofibrome bedingte Knochenveränderungen

a) Das periostale und extraperiostale Neurofibrom. Wird das Periost von neurofibromatösem Gewebe durchwachsen, so nimmt es an Dicke zu, und der darunter liegende Knochen wird aufgeraut. Bis heute hat einzig Weber 1929 einen solchen Fall beschrieben. Weber fand bei der Obduktion eines Patienten mit Neurofibromatose Recklinghausen eine von fibromatösem Gewebe bedeckte linke Tibia mit stark verdickter, höckeriger Kompakta.

Durch Druck extraperiostaler Neurofibrome entstehen mehr umschriebene, wechselnd tiefe Knochenusuren. Fall 1 von Brooks und Lehman zeigt am distalen Ende beider Oberschenkelknochen kleine, scharf begrenzte Kortikalisdefekte. Martin beobachtete eine ungefähr walnußgroße Usur der distalen Kalkaneusfläche. Eigenartig ist die Beobachtung von Gavran. Bei einem 44jährigen Patienten wurde eine 840 g schwere, von neurofibromatösem Gewebe durchwachsene Prostata entfernt. Sie hatte den oberen und unteren Ast sowie den Körper des rechten Schambeines vollständig zerstört. Kraus beschreibt bei einem 9jährigen Mädchen mit einer klassischen Neurofibromatose eine beidseitige hochgradige Erweiterung des Foramen acusticum internus mit Eindellung der hinteren Pyramidenfläche. Rechts besteht Taubheit, links hochgradige Schwerhörigkeit. Kraus stellt die Diagnose auf beidseitige Akustikusneurinome mit Druckatrophie der Felsenbeinpyramide. Unter meinen eigenen 41 Beobachtungen findet sich nur einmal eine Druckatrophie durch ein extraossäres Neurofibrom. In Fall 12 wird durch ein mandarinengroßes intraspinäles Neurofibrom der Wirbelkanal auf das 2–3fache ausgeweitet, die Rückfläche des 1. Brustwirbels zerstört, die Wirbelsäule zwischen 1. und 2. Brustwirbel zur dorsalen Luxation gebracht (unter Bildung eines fast rechtwinkligen Gibbus) (Abb. 6 und 7). Die Vorderfläche des 1. Brustwirbels überlagert die kraniale Schlußplatte des 2. Brustwirbels.

Es sei schon jetzt darauf hingewiesen, daß Kyphosen infolge Druckusuren selten sind und daß die bei der Neurofibromatose häufigen Wirbelsäulenverkrümmungen nur ausnahmsweise mit örtlichen Druckschäden kausalgenetisch in Zusammenhang gebracht werden können.

b) Das subperiostale Neurofibrom. Brooks und Lehman beschreiben in Fall 2 als erste subkortikal gelegene Knochenzysten. Durch fibromatöse Durchwirkung subperiostaler Nervenstränge wird das Periost vom Knochen abgedrängt. Über dem Neurofibrom bildet sich eine neue Knochenschale, die das neurofibromatöse Gewebe umhüllt und einschließt. Diese subperiostalen Neurofibrome sind recht selten. Sie bevorzugen die langen Röhrenknochen der unteren Gliedmaßen und verursachen eine Schwellung des erkrankten Gliedes.

Diesen Befund konnte ich nur 1mal erheben (Fall Oberholzer-Kühler). Das Röntgenbild der Tibia zeigt bei dem 11jährigen Knaben (Fall 33) eine dünne, 18 cm lange, knöchernerne Periostschale, welche die distalen $\frac{2}{3}$ des linken Tibiaschaftes umgreift (Abb. 8). Die klinische Diagnose lautet zunächst auf ossifiziertes, subperiostales Hämatom. Die histologische Untersuchung ergibt ein Neurofibrom. Die periostale Knochenschale besteht aus Faserknochenbälkchen, die in Form von Arkaden miteinander verschmolzen sind, wobei die Säulen der Arkaden gegen den Tibiaschaft gerichtet sind. Nach außen vereinigen sich die Arkadenscheitel zu einer geschlossenen Schale.

c) Intraossee Neurofibrome sind innerhalb des Knochens sich entwickelnde Neurofibrome. Die Geschwülste selbst sind knochenfrei. Sie treten daher im Röntgenbild als Pseudozysten in Erscheinung. Hauptlokalisation ist die distale Femur — und die proximale Tibiaepiphyse — und Metaphyse (Albright). Brooks und Lehman berichten von „Knochenzysten“ im Os ilium und ischium, im Acetabulum, im Trochanter major und im Fibulaköpfchen. Desgouttes

und Martin beschreiben zystische Aufhellungen im distalen Tibiaende, ebenso Cohen und Douady. Nørgaard findet solche Veränderungen im Femur und Becken, Gougerot und Burnier in den Humerusköpfen. Weiter berichten Fliegel, Stahnke und Uhlmann und Grossmann von gleichen Beobachtungen. Sie geben Anlaß zur Gleichstellung der Neurofibromatosis Recklinghausen mit der polyostotischen fibrösen Dysplasie.

Im Röntgenbild ist das intraosseäre Neurofibrom nicht von dem nicht-ossifizierenden Knochenfibrom zu unterscheiden. Beide bilden traubenähnliche Knochenzysten mit Randsklerose. Klinisch sind sie symptomlos und werden zufällig bei einer Durchuntersuchung des Skelettes entdeckt. Höchst selten führt die Verschmälerung der Kompakta zu einer Spontanfraktur (Desgouttes und Martin). Die äußere Form des Knochens ist meist normal, kann aber bei stärkerer Größenzunahme des Neurofibroms vorgebuckelt werden (Brooks und Lehman).

Die intraosseären Neurofibrome sind recht häufig. In meinen eigenen Fällen verfüge ich nur über ein Beispiel. Fall 31, ein 14-jähriger Knabe, zeigt in der distalen Femurmetaphyse rechts subkortikal medial eine polyzyklisch begrenzte, traubenartige Aufhellung von 2:1 cm mit Randsklerose. Die Femurkonturen sind normal (Abb. 9 und 10).

d) Das intramedulläre Neurofibrom. Das Neurofibrom kann auch innerhalb des zentralen Markraumes liegen. Je nach Größe füllt es diesen aus und verursacht eine exzentrische Druckatrophie des umliegenden Knochens. Bis jetzt ist ein einziger solcher Fall von Gross, Bailey und Jacox 1939 beobachtet worden. Das Röntgenbild zeigt eine 2:1:1 cm messende, kommaartige Zyste im mittleren Schaftdrittel des linken Humerus. Die Kompakta ist verdickt und zeigt an einer Stelle einen Bruch. Die histologische Untersuchung der Geschwulst ergibt ein Neurofibrom. Die Patientin zeigt keine weiteren Neurofibrome noch Pigmentflecken.

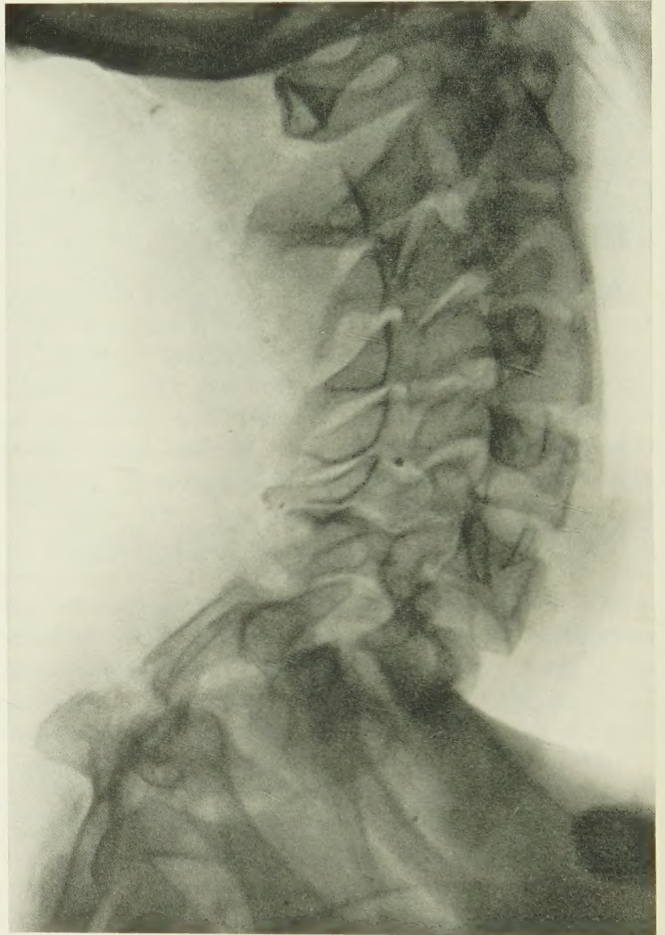


Abb. 6

2. Komplexe, dysplastische Knochenveränderungen

a) Die periphere Wachstumshemmung. Diese Veränderungen sind extrem selten. Brooks und Lehman beschreiben in ihrem Falle 7 eine 22-jährige Frau, deren rechter Femur gegenüber dem linken 8 cm kürzer ist, infolge Zerstörung der distalen Epiphysenfuge und des Epiphysenknoorpels während des Wachstums.

Abb. 6 und 7

(Fall 12). 19-jähriger Mann. Neurofibromatose Recklinghausen. Durch ein mandarinengroßes, intraspinale Neurofibrom wird der Wirbelkanal auf das 2—3fache ausgeweitet, die Rückfläche des 1. Brustwirbels zerstört und die Wirbelsäule zwischen 1. und 2. Brustwirbel unter Bildung eines fast rechtwinkligen Gibbus zur dorsalen Luxation gebracht. Die Vorderfläche des 1. Brustwirbels überlagert die kraniale Schlußplatte des 2. Brustwirbels.

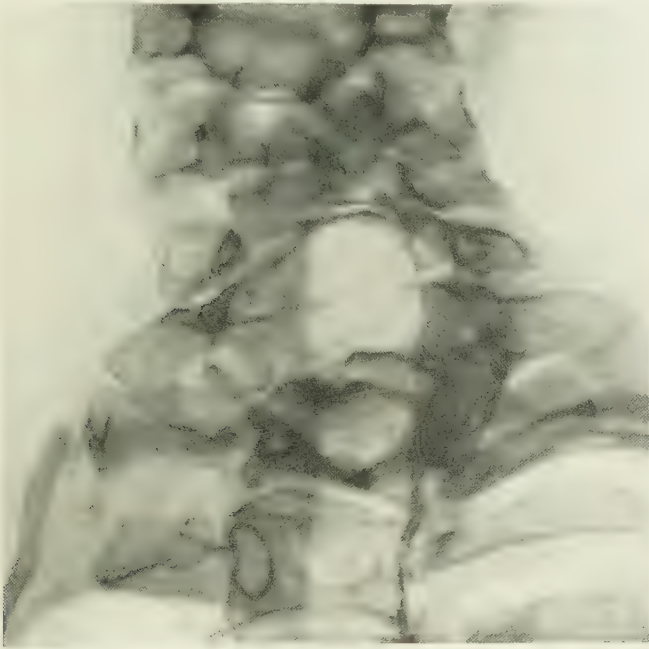


Abb. 7

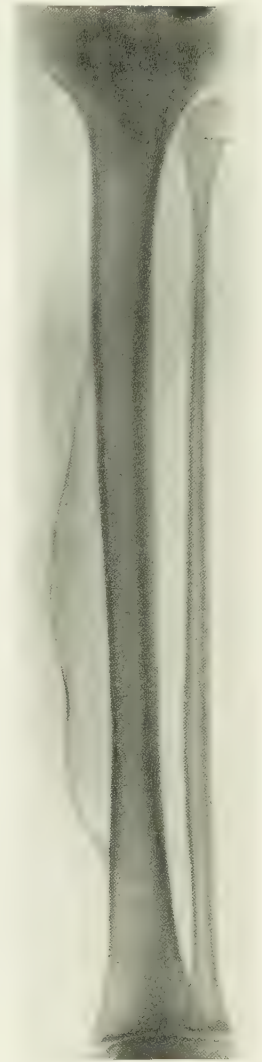


Abb. 8

(Fall 33). 11-jähriger Knabe. Subperiostales Neurofibrom, von einer dünnen, 18 cm langen Periostschale bedeckt, welche die distalen $\frac{2}{3}$ des linken Tibiaschaftes umgreift.

b) Die partielle Hypertrophie und Hyperplasie. Die Hypertrophie und Hyperplasie einzelner Knochen und Gliedmaßen ist wesentlich häufiger als die Hypoplasie. Es finden sich dabei elephantiasisartige Mißbildungen, die auf ein plexiformes Neurofibrom zurückzuführen sind (Holt und Wright). Die Haut über den betroffenen Extremitäten ist zum Teil verdickt, hängt schlaff und Falten bildend herab, oder ist gespannt und atrophisch. Ich verweise auf Abb. 6 bei Brooks und Lehman. Gleiche Veränderungen beschreiben Redman, Tucker, Adrian und Uhlmann und Grossmann. Nach Brooks und Lehman findet sich ein ähnliches vermehrtes Längenwachstum der Knochen außer bei der Neurofibromatosis Recklinghausen nur noch bei akuten Osteomyelitiden. Spinner aber beschreibt 1927 einen Fall von chronischer Lymphstauung in einer Extremität mit vermehrtem Knochenlängenwachstum. Auch das plexiforme Neurofibrom kann durch die außerordentliche Verdichtung des subkutanen Gewebes die Lymphgefäße komprimieren und den Lymphabfluß behindern. Wir dürfen wohl für die Knochenhypertrophie den gleichen Entstehungsmechanismus annehmen. Es ist dabei nicht geklärt, in welcher Weise die gestaute Lymphe anregend auf das epiphysäre Längenwachstum einwirkt.



Abb. 9



Abb. 10

Abb. 9 (Fall 31). 14-jähriger Knabe. Intraossee Neurofibrom. Polyzyklisch begrenzte, traubenartige Aufhellung von 2:1 cm mit Randsklerose in der distalen Femurmetaphyse rechts, subkortikal. — Abb. 10 (Fall 31). 14-jähriger Knabe. Neurofibromatose Recklinghausen. Flachkeilförmiger Kompaktadefekt in der Tuberositas tibiae. Dieser entspricht einem fehlenden Apophysenkern. Abgeschlossenes Knochenwachstum.

Bei meinem Falle 30, einem 22-jährigen Manne, hat sich seit dem 14. Lebensjahre eine zunehmende Schwellung des rechten Unterschenkels entwickelt. Die Probeexzision ergibt eine Neurofibromatose. Der Patient zeigt am ganzen rechten Bein eine schwere Lymphstauung. Eine Hypertrophie der Röhrenknochen ist röntgenologisch nicht nachweisbar.

Starek berichtet von einer 25-jährigen Patientin, bei welcher es nach Abschluß des Wachstums zu einem erneuten, proportionierten Wachstum des rechten Armes und rechten Beines kommt. Dabei besteht keine Elephantiasis. Da sich in diesem Falle noch zahlreiche endokrine Störungen finden, die sich in das Gebiet der Hypophyse lokalisieren, dürfte es sich um einen endokrin bedingten Riesenwuchs handeln.

c) Die kongenitalen Mißbildungen. Die bei der Neurofibromatose vorkommenden kongenitalen Mißbildungen sind äußerst mannigfaltig. Ich unterscheide:

1. Typische Mißbildungen, die gehäuft auftreten und deren Erbgang wahrscheinlich mit der Neurofibromatose gekoppelt ist, und
2. ungewöhnliche Mißbildungen, meist Einzelvorkommnisse.

1. Typische Mißbildungen. Stalman macht in seiner Arbeit auf das Vorkommen von kongenitalen Pseudarthrosen der Tibia bei der Neurofibromatose aufmerksam. Cottard beschreibt 10 Fälle von Tibiapseudarthrosen, bei denen er eigentümlicherweise eine manifeste Neurofibromatose bei dem Patienten selbst oder in dessen nächster Verwandtschaft findet. Ausgenommen davon ist ein Patient, von welchem der Autor keine Familienanamnese besitzt. Diese Tibiapseudarthrosen liegen immer zwischen dem mittleren und distalen Schaftdrittel. Cottard führt diese Lokalisation auf eine ungenügende arterielle Blutversorgung des Knochens zurück. Histologisch findet er ein fibrös verdicktes Periost, eine Verbreiterung der Kompakta und einen

beinahe vollständigen Verschluß der Markhöhle. Die Pseudarthrosen sind therapieresistent. Auch Aegerter, Barber, Green und Rudo und Holt und Wright berichten über Tibiapseudarthrosen. Letztere beschreiben einen Patienten, dessen Extremität deswegen amputiert wurde. Die histologische Untersuchung zeigt in der Pseudarthrose entgegen den Angaben von Green und Rudo nur fibröses, nicht aber neurofibromatöses Gewebe.

Im eigenen Material verfüge ich über folgende Beobachtungen:

Fall 38. S. E. ♂, geb. 1927, ist Träger einer generalisierten Neurofibromatose mit einer leichten allgemeinen Osteoporose. Mutter und Onkel des Patienten zeigten vereinzelte, typische Pigmentflecken.

Fall 40. S. H. ♂, geb. 1931, Bruder von Fall 38 weist seit der Geburt eine Deformität des rechten Unterschenkels auf, welche sich auf dem Röntgenbilde als typische Pseudarthrose der Tibia mit Fibulahypoplasie und Fibuladefekt erweist (Abb. 11). Der Knabe wurde mehrmals erfolglos operiert und starb mit 8 Jahren nach einem operativen Eingriff. Über die Hautveränderungen ist uns leider nichts bekannt. Keine Obduktion.

Fall 39. S. H. ♀, geb. 1935, die jüngere Schwester der Fälle 38 und 40 hat eine stark verkrümmte rechte Tibia. Die Fibula ist hypoplastisch und zeigt einen Schaftdefekt im Grenzgebiet zwischen mittlerem und distalem Drittel (Abb. 12). In der Haut hat sie große Pigmentflecken am rechten Oberschenkel und einen behaarten Naevus über dem Kreuzbein. Eigentliche Neurofibrome sind bis jetzt noch nicht hervorgetreten. Bei dieser Patientin wurde der Spitzfuß durch eine Operation korrigiert. Den Fibuladefekt versuchte man durch orthopädisch-mechanische Apparate auszugleichen. Die Gehfähigkeit der Patientin ist, den Umständen entsprechend, sehr gut.

Aus diesen beiden Beobachtungen dürfte hervorgehen, daß die Tibiapseudarthrose und der Fibulaschaftdefekt hereditär und die Heredität dieses Merkmals wahrscheinlich mit dem Erbgang der Neurofibromatosis Recklinghausen gekoppelt ist. Es handelt sich dabei um eine seit der Geburt manifeste Entwicklungsstörung.

Eine Mißbildung, welche meines Wissens in der Literatur bis heute noch nicht geschildert ist, ist das Fehlen des Tibiaapophysenkerns. Fall 39, das 15jährige Mädchen mit Fibulahypoplasie und Defekt, zeigt an Stelle der Tibiaapophyse einen scharfbegrenzten, flachkeilförmigen Kompaktadefekt. Genau das gleiche Bild zeigt der 14jährige Knabe mit endokrinen Störungen,

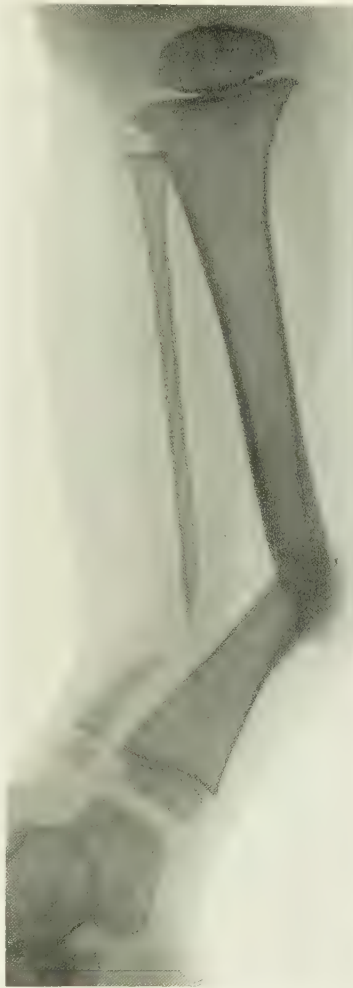


Abb. 11

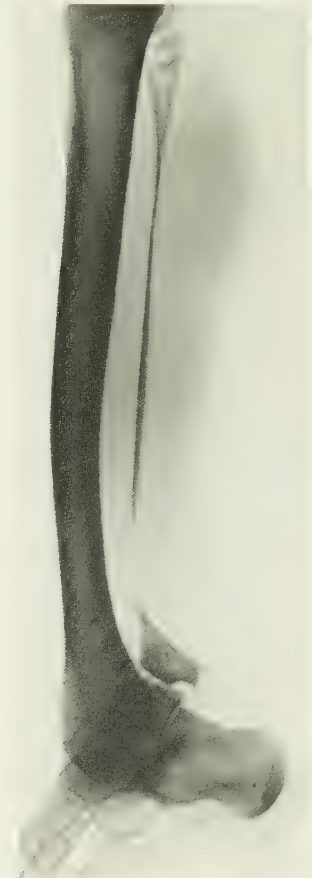


Abb. 12

Abb. 11 (Fall 40). 7-jähriger Knabe. Neurofibromatose Recklinghausen. Typische Pseudarthrose der Tibia mit Fibulahypoplasie und Fibuladefekt. — Abb. 12 (Fall 39). 16-jähriges Mädchen. Neurofibromatose Recklinghausen. Hypoplastische rechte Fibula mit Schaftdefekt im Grenzgebiet zwischen mittlerem und distalem Drittel.

Starke Verkrümmung der Tibia.

Pubertas praecox und intraosseären Neurofibromen in der distalen Femurmetaphyse rechts, dessen Skelettwachstum im Röntgenbild abgeschlossen ist (Fall 22). Der Apophysenkern der Tuberositas tibiae tritt im 11. Lebensjahre auf und sollte mit dem 13. Lebensjahre mit dem Ossifikationskern der proximalen Tibiaepiphyse verschmolzen sein (Schinz, Baensch, Friedl, Uehlinger). In beiden Fällen ist keine funktionelle Störung vorhanden. Die Defekte wurden rein zufällig bei der Röntgenuntersuchung entdeckt (Abb. 10).

Brailsford, Cocchi, Waardenburg und Winkelbauer berichten über eine Usur des Bodens der vorderen und mittleren Schädelgrube, die mit einer Erweiterung und Vernichtung der Sella turcica einhergehen kann. Cocchi und Winkelbauer sehen den Grund dafür in einem allgemein erhöhten Hirndruck, während Waardenburg meint, er hänge mit den anderen Erscheinungen der Neurofibromatose zusammen mit einer primären somatischen Mutation. Brailsford findet in einzelnen seiner Fälle, die auch Diastasen der Schädelnähte und Schädigungen der Nervi optici aufweisen, einen Tumor der Chiasmagegend.

2. Ungewöhnliche Mißbildungen (Einzelvorkommnisse). Die ungewöhnlichen Mißbildungen sind bei der Neurofibromatose außerordentlich zahlreich und vielfältig. Öfters finden sie sich auch außerhalb einer Neurofibromatose. So berichtet schon Adrian von partiellen Hypertrophien der Schädelknochen, besonders der Squama temporalis, von Exostosen und Knochendefekten. Heine beobachtete eine Patientin mit einem ausgedehnten Defekt im Bereiche der Schädelknochen. Mackenzie beschreibt bei seinem Falle eine Hemivertebra und rudimentäre Rippen, Hagelstam eine sanduhrförmige Deformität der Wirbelkörper, Redman zervikale Rippen und eine Beckenasymmetrie. Böhringer beobachtete eine Syndaktylie, Carroll eine Spondylolsthesis und eine Melorrheostosis. Martin und Franceschetti berichten von einer Patientin mit pulsierendem Enophthalmus bei fehlendem Sphenoid. Brooks und Lehman, Chinaglia und ebenso Martin veröffentlichten Fälle mit einer Spina bifida.

3. Generalisierte Skelettveränderungen

a) Die Osteoporose und deren Begleiterscheinungen. In 23 von 33 röntgenologisch und pathologisch-anatomisch untersuchten Fällen habe ich eine Osteoporose leichten oder mittleren Grades nachweisen können. Eine solche fanden auch Böhringer, Casuccio, Martin, Merklen-Israel und Heine. Die röntgenologischen Merkmale der Knochenatrophie waren folgende:

1. Granularatrophie der Schädelknochen, infolge Erweiterung der Diploemaschen, wobei in einzelnen Fällen eine Maschengröße von bis 2 mm gefunden wird. Die Lamina dura der Zahnalveolen bleibt regelmäßig erhalten (Fall 1, 3, 21, 23, 30, 32, 34, 38, 39).
2. Axial-strähnige Zeichnung der Wirbelkörper, Verdünnung der Deckplatten, in einzelnen Fällen zusätzlich Einsinken der Deckplatten und Andeutung von Fischwirbeln (Fall 1, 12, 14, 15, 18, 19, 23, 27, 30, 33, 35, 36, 38, 39).
3. Vergrößerung der Spongiosamaschen der Beckenknochen und reaktive Sklerose der Pfannenränder der Hüftgelenke, besonders im kranialen Quadranten (Fall 18, 19, 31).
4. Erweiterte Spongiosamaschen in den Meta- und Epiphysen der langen Röhrenknochen der unteren Gliedmaßen mit Hervortreten von Querleisten (Fall 1, 2, 15, 19, 27, 30, 32, 33, 35, 36, 39, 40).
5. Verschmälerung der Kompakta und vergrößerte Spongiosazeichnung der Fußknochen (Fall 15, 39, 40).
6. Axiale Aufblätterung der Kortikalis der Metakarpalien (Fall 31).

Histologisch handelt es sich um eine einfache Atrophie. Die Kompakta und die Kortikalis zeigen erweiterte Haverssche Kanälchen. Die Spongiosaknochenbälkchen sind glatt konturiert und in großen Gebieten nicht mehr zu einem Netz zusammengeschlossen. Die einzelnen Bälkchen sind unterbrochen und bilden Y-, L- und T-Figuren. Osteoblasten und Osteoklasten sind nicht vermehrt. Osteoide Säume fehlen.

Pathogenetisch handelt es sich um eine einfache Osteoblastenosteoporose, wobei der normale Knochenabbau nur in vermindertem Ausmaße durch Knochenanbau ausgeglichen wird. Diese Herabsetzung der Osteoblasten ist immerhin so beträchtlich, daß es im Laufe der Zeit zu einer im Röntgenbild sichtbaren Osteoporose kommt, wozu eine 20–30 %ige Verminderung der Knochensubstanz notwendig ist (Babaiantz). Trotz der Osteoporose können die normalen Skelettfunktionen in den meisten Fällen aufrecht erhalten werden.

Die Verminderung der Osteoblastentätigkeit macht sich besonders in der Adoleszenz bemerkbar, während man den Eindruck hat, daß sie in der 3. und 4. Dekade nicht mehr so ausgesprochen ist. Die Ätiologie der Osteoporose ist ungeklärt. Die Kalzium-, Phosphor- und alk. Phosphatasewerte im Blutserum sind bei der Neurofibromatose Recklinghausen normal (Ashton, Böhringer, Holt und Wright). Nur Chinaglia und Uhlmann und Grossmann fanden leicht erhöhte Kalziumwerte. In Fall 38 fand sich ebenfalls ein mit 12 mg⁰/₁₀₀ leicht erhöhter Kalziumwert, ohne daß ich die Ursache dieser Verschiebung kenne. Die alkalische Phosphatase ist in Fall 30 mit 5,1 Bodanski-Einheiten leicht vermehrt, in Fall 33 entsprechend der Streckungsperiode etwas stärker auf 9,2 Bodanski-Einheiten erhöht.

Die Kyphoskoliose ist eine sehr häufige und charakteristische ossäre Deformität bei der Neurofibromatose (Adrian, Böhringer, Brooks und Lehman, Brailsford, Casuccio, Merklen-Israel, Hagelstam, Heine, Holt, Inglis, Mackenzie, Michaelis, Meslet, Nørgaard, Redman, Stalman, Stahnke, Uhlmann und Grossmann, Wilson, Weiss). Michaelis hat in seiner Arbeit versucht, die besondere Form der Kyphoskoliose bei der Neurofibromatose etwas genauer zu erfassen. Nach seinen Angaben ist der Sitz der Verkrümmung meist die Brustwirbelsäule, wobei der Scheitel zwischen dem 9. und 12. Brustwirbel liege. Nur Meslet habe eine solche der Halswirbelsäule beschrieben. In bezug auf die Form berichtet er, daß die Skoliose außerordentlich gering sei, daß aber die Kyphose stark entwickelt sei. Die Dornfortsätze seien nur wenig außerhalb der Medianlinie zu tasten, und der Winkel, den der obere und untere Wirbelsäulenteil auf der Höhe der Verbiegung bilden, sei spitz und fast genau nach vorne offen. Dazu komme es zu einer starken Rotation der Wirbelsäule um ihre Längsachse, wodurch die Lendenwirbel nach vorne, die oberhalb der Knickung gelegenen Brustwirbel von der Seite her sichtbar seien. Michaelis faßt die Wirbelsäulenveränderungen zusammen, indem er sagt, es bestehe eine gibbusähnliche Kyphose mit stärkster Knickung und

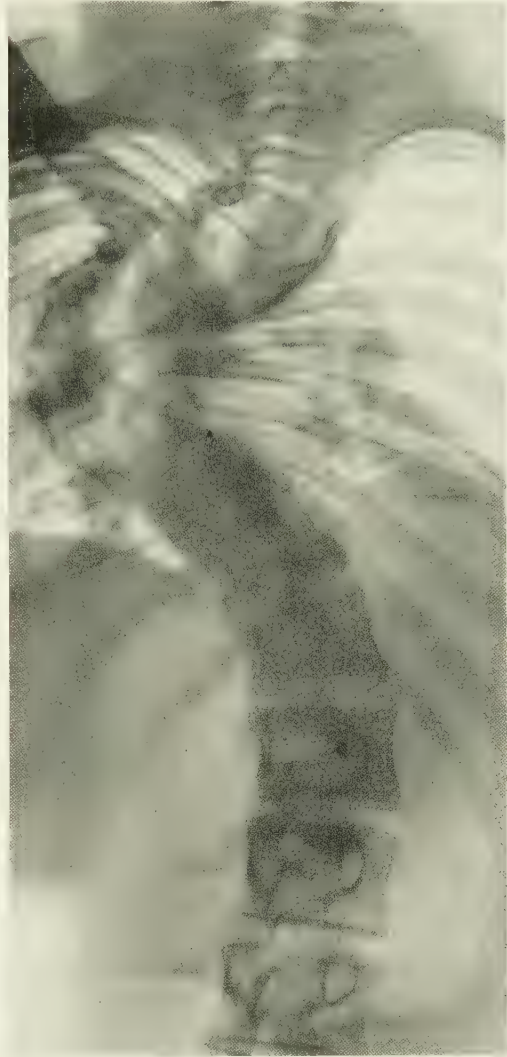


Abb. 13

(Fall 36). 25-jähriger Mann. Neurofibromatose Recklinghausen. Schwere Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule. U-förmige Rechtsskoliose mit Scheitel auf Höhe des 7. und 8. Brustwirbels.

stärkster Rotation, bei geringer skoliotischer Komponente. Über die Ätiologie und die Zeit des Auftretens weiß er nichts Sicheres zu berichten. Stalman stellte bei seinen Patienten vorwiegend Mischtypen von Kyphoskoliosen fest, bei denen im einen Fall die skoliotische, im anderen Fall die kyphotische Komponente überwiegen könne. Der Grad der Verkrümmung sei aber ungewöhnlich, die Kyphose eher hochsitzend. Cocchi schließt sich der Meinung von Michaelis an. Nach seinen Angaben ist die Kyphoskoliose auf eine Osteoporose der Wirbelkörper und auf eine ausgesprochene Muskelschwäche, die bei der Neurofibromatose bestehe, zurückzuführen.

Von meinem Beobachtungsgut von 41 Fällen wurden 33 in bezug auf das Skelettsystem genau untersucht. 16 Fälle oder 48,4% zeigen pathologisch-anatomisch oder klinisch-röntgenologisch schwere oder leichtere Veränderungen der Wirbelsäule. Bei den schweren Formen besteht ein Buckel und der Thorax ist deformiert. Bei den leichten Formen ist die Veränderung klinisch an der Grenze der Norm. Schwere Kyphoskoliosen finden sich 5mal, leichte Kyphoskoliosen und Kyphosen 4mal, leichte Rechtsskoliosen 4mal, leichte Linksskoliosen 1mal, besondere Veränderungen 2mal.

Besonders auffallend ist, daß die Rechtsskoliose die Linksskoliose im Verhältnis von 12:1 überwiegt. Der Skoliosenscheitel ist im Falle 1 und 36 auf Höhe des 7. und 8., im Falle 7 und 14 auf Höhe des 4. und im Falle 31 auf Höhe des 6. und 7. Brustwirbels gelegen. Es scheint demnach eine Bevorzugung der oberen und mittleren Brustwirbelsäule durch die Skoliose vorzuliegen. In den Fällen 1 und 36, von welchen ich besonders gute Röntgenaufnahmen besitze (Abb. 13), sind die kyphotischen und skoliotischen Komponenten ungefähr gleich stark entwickelt. Fall 14 dürfte der Beschreibung von Michaelis am nächsten kommen. Es ist auch die einzige, gibbusartige, rechtwinklige Abknickung der Wirbelsäule.

Eine Besonderheit stellt Beobachtung 13 mit Kyphose der oberen Halswirbelsäule dar.

Pathogenetisch lassen sich 2 Kyphoskoliosetypen unterscheiden:

1. Infolge primärer Druckatrophie einzelner Wirbelkörper durch Neurofibrome mit sekundärer asymmetrischer Stauchung.
2. Infolge Osteoporose.

Der erste Typus ist selten. Dahin gehört Fall 12 mit rechtwinkligem Gibbus zwischen 1. und 2. Brustwirbel und dorsaler Luxation des durch ein intraspinale Neurofibrom weitgehend zerstörten Brustwirbels. Alle anderen Wirbelsäulenverkrümmungen gehören in die Gruppe 2. Die auf osteoporotischer Grundlage entstehende Kyphoskoliose führt nur ausnahmsweise zu einer Kompression des Rückenmarkes. Ich finde sie in keinem meiner Fälle. Hingegen kann eine solche vorkommen, wenn sich gleichzeitig ein Neurofibrom im Wirbelkanal entwickelt.

Über die Entstehungszeit der Kyphoskoliose ist nicht viel bekannt. Die Ausbildung erfolgt meistens in der ersten und zweiten Lebensdekade und fällt mit den Streckzeiten des Körpers zusammen. Bei unseren Fällen 1 und 14 hat sie sich nach den Angaben der Krankengeschichten schon in recht früher Jugend entwickelt, im Falle 36 erst in der Zeit der Pubertät.

Eine weitere Begleiterscheinung der Osteoporose ist die eigenartige Verkrümmung der großen Röhrenknochen, besonders der unteren Extremitäten. Diese wird schon von Fliegel u. a. beschrieben. Dabei handelt es sich um ein Durchbiegen der Knochen. Es kommt zu einer beinahe regelmäßigen Krümmung, die im Gegensatz steht zu den unregelmäßigen Verkrümmungen bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie.

Auch das Schädeldach kann an der allgemeinen Osteoporose beteiligt sein und in schweren Fällen röntgenologisch den Eindruck eines Morbus Paget vermitteln. So beschreiben Gougerot und Burnier das gleichzeitige Vorkommen eines Morbus Paget mit einer Neurofibromatose. Auch Cohen und Douady sprechen von einem „aspect pagetoide“ des Schädels. Martin berichtet von einem pagetartigem Umbau der Crista ilica in seinem Falle 1.

b) Die Osteomalazie mit Milkman-Syndrom (Cachexie osseuse Hoisnard). In seiner Contribution à l'étude de la neurofibromatose beschreibt 1898 Hoisnard die Knochen

eines Falles von Neurofibromatose mit folgenden Worten: Les côtes, la clavicule sont d'une friabilité extraordinaire, le scalpel seul les divise. Hoisnard nimmt an, wie auch andere Autoren bei ähnlichen Beobachtungen (Königsdorf, Koleyke, Marie, Du Mesnil), daß es sich dabei um eine Osteomalazie handle, und er bezeichnet diesen Zustand als Cachexie osseuse. Gould sezierte unter Pick in Berlin 5 Fälle von Neurofibromatose, von denen 2 Knochenveränderungen im Sinne einer Osteomalazie aufweisen. Im histologischen Präparat zeigen die Knochen von Fall 1 sehr schöne, breite osteoide Säume. Bei der Diskussion dieser Beobachtung führt er dann wörtlich aus: „Prof. Ludwig Pick was of opinion that in this case it is a question of deficient calcification alone in an otherwise healthy bone, and the process is a new one, distinct altogether from osteomalacia. With this I cannot agree, but hold rather that in these sections we have exactly the appearances described as characteristic of an average, that is, not very advanced, case of osteomalacia.“

Diese Einzelbeobachtung von Gould wird oft verallgemeinert und die typischen Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose immer wieder auf eine Osteomalazie zurückgeführt. Entsprechend meinen Untersuchungen ist diese Auffassung nicht haltbar. Hingegen finden wir einzelne neuere Veröffentlichungen (Ashton, Brailsford, Curschmann, Hernberg und Edgren, Nørgaard, Reubi), in denen das geschilderte klinische Bild der Osteomalazie mit zahlreichen Umbauzonen, und damit den Beobachtungen von Hoisnard und Gould, entspricht. Besonders die 1949 erschienene Arbeit von Hernberg und Edgren ist wegen der ausführlichen kasuistischen Darstellung wertvoll. Eine 32jährige Schreinersfrau aus Lappland bekommt beim Gehen Schmerzen in der Sakralgegend und den Füßen. Gleichzeitig entstehen am Körper kleine bis bohngroße, histologisch sichergestellte Neurofibrome. Mit 39 Jahren muß die Patientin hospitalisiert werden. Dabei erklärt sie, daß sie in den letzten Jahren ungefähr 10 cm kleiner geworden sei, und jetzt nur noch 147 cm messe. Die röntgenologische Durchuntersuchung ergibt an 41 Stellen Loosersche Umbauzonen. Ein Knochenstückchen aus deren Umgebung zeigt ein Netzwerk von Osteoidbälkchen mit wenigen Howshipschen Lakunen und Bindegewebe (Wallgren).

Zwei genau gleiche Fälle werden demnächst von Koller aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich und von Liess aus dem Institut für Röntgenologie und Radiologie der Charité Universitätskliniken der Humboldt Universität in Berlin mitgeteilt. Ältere Beobachtungen sind von Brailsford und Curschmann veröffentlicht. Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, daß alle diese Fälle in die Gruppe einer Begleitosteomalazie bei Neurofibromatose gerechnet werden müssen. Das Kennzeichnende dieser Osteomalazie ist die Kombination mit ungewöhnlich zahlreichen Umbauzonen in meist symmetrischer Lage (Milkman'sches Syndrom, Abb. 15). Hernberg und Edgren konnten in ihren Beobachtungen gleichzeitig 41 Umbauzonen zählen! Vielleicht ist die allgemeine Muskelschwäche bei Neurofibromatose für diese Erscheinung verantwortlich, indem die damit verbundene, stärkere Belastung der Spannungsspitzen die Entstehung der Dauerfrakturen begünstigt. In den fortgeschrittenen Stadien sinkt das Skelett förmlich zusammen und es entwickelt sich das Bild der Hoisnardschen Knochenkachexie. Auch blutchemisch entsprechen diese Fälle einer Osteomalazie. In den Fällen von Koller und von Hernberg und Edgren schwanken die Blutkalziumwerte zwischen 9,8 mg% und 11,2 mg%. Die Blutphosphorwerte sind mit 2,3 mg% leicht erniedrigt. Die alk. Phosphatase ist unverändert bis leicht erhöht.

Ungeklärt ist die Beziehung dieser Osteomalazie zur Neurofibromatose. Ungeklärt ist auch ihre Beziehung zum Vitamin D. Bei den Patienten von Hernberg und Edgren und Koller führt eine reichliche Vitamin D-Behandlung nicht zur Behebung der Osteomalazie. Der Zustand blieb stationär oder verschlimmerte sich weiterhin. Ob es sich bei der Vitamin D-Resistenz nur um eine Nichtansprechbarkeit des Erfolgsorganes oder um die Wirkung eines Antihormones handelt, ist nicht abgeklärt.

Über die Beziehungen der Neurofibromatosis Recklinghausen zu der polyostotischen, fibrösen Dysplasie Jaffé-Lichtenstein

1938 hat Lichtenstein aus dem Formenkreis der fibro-zystischen Skeletterkrankungen die polyostotische fibröse Dysplasie als eigenes Krankheitsbild ausgeschieden. Im gleichen Jahre beschreibt Albright ein neues Syndrom, das durch Pigmentflecken, Pubertas praecox und polyostotische Skelettveränderungen gekennzeichnet ist. 1943 hat Ferrero und ein Jahr später Thannhauser die Vermutung ausgesprochen, daß zwischen beiden Krankheiten, auf Grund wesentlicher gemeinsamer Symptome (Pigmentflecken und Knochenfibrome, die sich im Röntgenbild z. T. als Knochenzysten manifestieren), enge Beziehungen bestehen. Die polyostotische fibröse Dysplasie wäre gewissermaßen eine Neurofibromatose mit ausschließlich ossärer Lokalisation der Neurofibrome. In seiner Beweisführung stützt sich Ferrero vor allem auf sogenannte Übergangs- oder Brückenfälle, d. h. Zwischenformen, die weder als typische Neurofibromatose noch als klassische polyostotische, fibröse Dysplasie angesprochen werden können. In einer großen Tabelle werden diese Zwischenformen als Gruppe 4 und 5 einerseits der polyostotischen, fibrösen Dysplasie Jaffé-Lichtenstein und dem Albright-Syndrom (Gruppe 1—3) und andererseits typischen Formen von Neurofibromatosis Recklinghausen mit Skelettveränderungen (Gruppe 6 und 7) gegenübergestellt. Diese Übergangsfälle sind ausschließlich Beobachtungen, die dem Schrifttum entnommen sind. Die Gruppe 4 umfaßt: Polyostotische fibröse Dysplasie, kombiniert mit typischen Knochenveränderungen der Neurofibromatose (Pseudarthrosen, kongenitale Verbiegung der Beine) und persönlicher oder familiärer forme fruste der Neurofibromatose. Wie aus meinen Untersuchungen über Skelettveränderungen bei der Neurofibromatose hervorgeht, handelt es sich bei den in Gruppe 4 zusammengefaßten Skelettveränderungen um Befunde, die für die Neurofibromatose typisch sind. Diese Fälle stellen daher keine Übergangs- oder Brückenfälle dar. Die 4 Fälle der Gruppe 4 seien nachstehend kurz aufgeführt:

Fälle 1 und 2 entsprechen den Beobachtungen 7 und 6 von Cottard. Biochemische Angaben fehlen. Die histologischen Befunde sind nicht für jeden einzelnen Fall gesondert angeführt, sondern für alle 10 Beobachtungen zusammengefaßt, wodurch eine kritische Beurteilung unmöglich ist. In der kurzen klinischen Beschreibung findet Cottard für beide Fälle folgendes: Tibiae beidseits stark verbogen mit polyzystischen Aufhellungen in dem Biegungsscheitel. Milchkaffeebraune Flecken der Haut. Es handelt sich um typische kongenitale Mißbildungen bei Neurofibromatose, wie ich sie in Gruppe 2c zusammengefaßt habe.

Fall 3 ist eine Beobachtung von Desgouttes und Martin. Es handelt sich um eine typische Hautneurofibromatose mit Fraktur und intraosseärem, osteolytischem Neurofibrom der distalen Tibiametaphyse. Die Fraktur tritt nach einem geringfügigen Trauma ein.

Fall 4, eine Beobachtung von Cohen und Douady, zeigt eine klassische Hautneurofibromatose. Röntgenbilder, die nicht veröffentlicht werden, sollen zystische Aufhellungen im rechten Femur und in beiden Tibiae aufweisen. Wahrscheinlich handelt es sich um intraosseäre Neurofibrome, doch ist der Befund histologisch nicht sichergestellt. Dieser Fall genügt daher den Anforderungen, die an ein Beweismittel in dieser Frage gestellt werden müssen, nicht.

Gruppe 5 (Polyostotische fibröse Dysplasie mit forme fruste der Neurofibromatose und klassischen Knochenveränderungen derselben) umfaßt nur zwei Beobachtungen.

In Fall 1 (Beobachtung von Ashton) handelt es sich um eine typische Neurofibromatose mit Milkman-syndrom. Ashton beschreibt in diesem Falle symmetrische Frakturen an beiden Femurhälsen, diffusen Knochenabbau in den Schambeinästen, den Lendenwirbeln und dem Thorax. Aufhellungen in den proximalen $\frac{2}{3}$ des Femurs, des Humerus und der Patella. Ferrero hat in seiner Zusammenstellung bei dieser Beobachtung noch die Pubertas praecox eingezeichnet, doch ist in der Originalarbeit diese Angabe nicht enthalten.

Fall 2 ist eine von Gougerot und Burnier beschriebene, typische Hautneurofibromatose mit geradezu klassischen Knochenveränderungen.

Ich habe diese Fälle nochmals angeführt, um zu zeigen, daß sie jedenfalls nicht als Brückenfälle zwischen der Neurofibromatose und der polyostotischen fibrösen Dysplasie eingesetzt werden können. So interessant die Beweisführung von Ferrero ist, so kann sie nicht als überzeugend angesprochen werden, da die Beobachtungen nicht die Qualität von Brückenfällen besitzen,

sondern einwandfrei der Neurofibromatose zugeordnet werden müssen, andererseits die Darstellungen in den Originalarbeiten viel zu lückenhaft sind, um als Beweismittel eingesetzt zu werden. Die Arbeit von Ferrero bedarf daher einer weiteren, sorgfältigen Überprüfung.

Thannhauser stützt sich in seiner Beweisführung einerseits auf das gemeinsame Vorkommen von Pigmentflecken, andererseits auf strukturelle Besonderheiten der intraosseären Fibrome bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie, die nach seiner Auffassung intraosseären Neurofibromen entsprechen. Das Fehlen von Nervenfasern führt er, unter Hinweis auf eine Arbeit von Masson, auf einen sekundären Schwund derselben zurück. Er hält die gelegentlich zu beobachtende, bündelige und wirbelartige Anordnung der Spindeln und Fibrillen für genügend kennzeichnend, um daraus die Diagnose Neurofibrome sine nervis stellen zu können. Die These von Thannhauser basiert auf einer sehr gewagten Konstruktion, die in dieser Verallgemeinerung durch pathologisch-anatomische Untersuchungen jedenfalls nicht gestützt wird. Um so mehr, als Thannhauser sich in seinen histologischen Ausführungen wiederum nicht auf eigene Beobachtungen stützen kann und ganz auf Mitteilungen aus dem Schrifttum angewiesen ist. In seiner Beweisführung stützt er sich insbesondere auf die Arbeit von Stalman über Nerven-, Haut- und Knochenveränderungen bei der Neurofibromatosis Recklinghausen.

Schon Albright bemühte sich 1947 in seiner Schrift: *Polyostotic fibrous dysplasia: A Defense of the Entity*, die Arbeit von Thannhauser auf ihre Beweiskraft zu untersuchen. Unter den 13 Fällen, bei welchen Thannhauser ein Zusammentreffen der beiden Krankheiten annimmt, findet er:

6mal eine eindeutige Neurofibromatose (Fälle: Gould 1 und 4, Cohen und Douady, Mariante und Maciel, Uhlmann und Grossmann, Ashton).

3mal ein eindeutiges Albright-Syndrom (Fälle: Pagniez, Plichet und Fauvêt, Stalman Nr. 3 und 23).

2mal weder eine eindeutige Neurofibromatose noch ein Albright-Syndrom, sondern 1mal eine Osteomalacie (Stalman, Fall 4) und 1mal eine Osteogenesis imperfecta (Stalman, Fall 28).

Die beiden noch verbleibenden Fälle zeigen eine Neurofibromatose zusammen mit einer Knochenkrankheit, bei welcher die Beschreibung so mangelhaft ist, daß keine sichere Diagnose gestellt werden kann (Stalman, Fall 2 und Merklen Israel).

Dank der Freundlichkeit der ärztlichen Leitung der orthopädischen Heil- und Lehranstalt Annastift in Hannover-Kleefeld erhielt ich die Krankengeschichten und Röntgenbilder zu Stalmans Fällen Nr. 2, 3, 4 und 28, so daß es nun möglich ist, auch diese zu klassifizieren.

Stalman, Fall 2: Die Krankengeschichte zeigt, daß es sich um einen einwandfreien, auch histologisch gesicherten Fall von Neurofibromatose handelt. Nach den Röntgenbildern liegt eine kongenitale Fibulahypoplasie rechts, mit Defektbildung an der Grenze zwischen mittlerem und distalem Drittel und starker Verkrümmung der rechten Tibia vor. Nach Osteotomie Pseudarthrose der Tibia. Hochgradige Knochenatrophie in der distalen Femur- und proximalen Tibiaepi- und -metaphysen, mit zystenähnlichen Aufhellungen. Dieser Fall gehört zu den typischen Mißbildungen (Abb. 14).

Stalman, Fall 3: Entsprechend der Krankengeschichte, den Photographien und den Röntgenbildern ist die Diagnose Albright-Syndrom sicher.



Abb. 14

(Fall 2 [Stalman]). Kongenitale Fibulahypoplasie rechts, mit Defektbildung an der Grenze zwischen mittlerem und distalem Drittel. Starke Verkrümmung der rechten Tibia. Pseudarthrose der rechten Tibia. Hochgradige Knochenatrophie mit Vortäuschung von Zystenbildung.

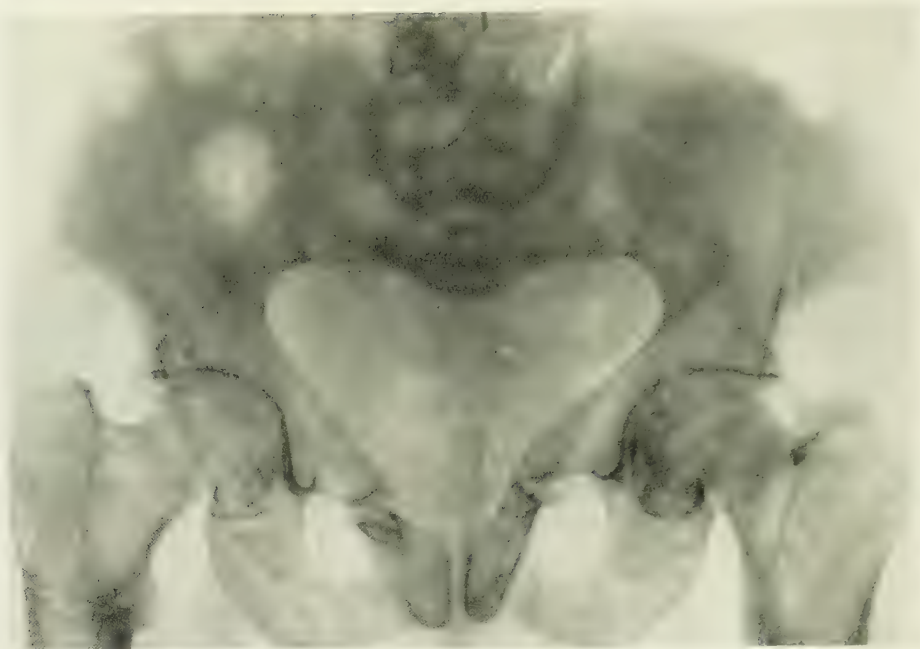


Abb. 15

(Fall 4 [Stalman]). 35jährige Frau. Hochgradige Osteomalazie des ganzen Skelettes. Spontanfrakturen im rechten Oberschenkel, Umbauzonen in den beiden Schambeinfugen. Kartenherzbecken.

Stalman, Fall 4: Die Röntgenbilder zeigen eine hochgradige Osteoporose des ganzen Skelettes mit zahlreichen symmetrischen Umbauzonen und Spontanfrakturen (Abb. 15). Die Diagnose Osteomalazie mit Milkman-Syndrom bei Neurofibromatose ist also gesichert.

Stalman, Fall 28: Es handelt sich um eine typische Neurofibromatose mit klassischer Pseudarthrose und Fibuladefekt (vgl. Abb. 9, Virchows Arch. path. Anat. Bd. 289, S. 111).

Die Zusammenstellung von Albright wäre demnach in folgender Weise abzuändern: Von den 13 „Brückenfällen“ von Thannhauser sind 9 eindeutige Neurofibromatosen mit klassischen Skelettveränderungen, 3 Albright-Synndrome und 1 Fall (Merklen und Israel) eine Neurofibromatose, deren Knochenveränderung so mangelhaft beschrieben ist, daß die sichere Diagnose nicht gestellt werden kann.

Die kritische Überprüfung der Arbeit Thannhausers in bezug auf die Übergangsfälle, die insbesondere der Arbeit Stalmanns entnommen sind, ergibt wie bei Ferrero, daß entweder klassische Formen der Neurofibromatose oder der polyostotischen, fibrösen Dysplasie, beziehungsweise des Albright-Syndromes vorliegen. Die Übergangsfälle Thannhausers halten einer ernsthaften Kritik nicht stand.

Eine endgültige Entscheidung zu Gunsten der unitarischen oder dualistischen Ansicht kann letzten Endes nur auf Grund eines genauen anatomischen Vergleiches der Skelettprozesse bei beiden Krankheiten gefällt werden. Ich habe auf S. 674 diese Skelettveränderungen zusammengestellt. Schon diese Aufstellung zeigt, daß die groben Veränderungen der Knochen bei der Neurofibromatose und der polyostotischen fibrösen Dysplasie verschieden sind. Die Kyphoskoliose ist bei der Neurofibromatose häufig, bei der fibrösen, polyostotischen Dysplasie selten. Sie basiert bei der Neurofibromatose auf Osteoporose und Muskelinsuffizienz, verbunden mit einer Wachstumsstörung, bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie auf dem Zusammenbruch einzelner durch Markfibrose geschädigter Wirbel. Die Veränderungen der langen Röhrenknochen bestehen bei der Neurofibromatose im wesentlichen in Entwicklungsdefekten: Fehlen des Kernes der Tibiaapophyse, Fibulaschaftdefekte, Pseudarthrosen im distalen Tibiaschaft. Solche Defektbildungen fehlen bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie vollkommen. Die ossäre Fibrose

ist bei der Neurofibromatose auf kleine, metaphysäre Fibrome beschränkt, bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie dagegen ein führender, an dem Krankheitsbild maßgebend beteiligter Prozeß.

Zum Schluß sei noch auf die Histologie der ossären Fibrome eingegangen. Die theoretische Ableitung der Skelettfibrose bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie von „Neurofibromen mit sekundärem Verlust der Nervenfasern“ ist an sich unbefriedigend, da es sich nur um einen Analogieschluß, nicht aber um einen direkten Beweis handelt. Auch die strukturellen Ähnlichkeiten bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie und der Neurofibromatose können nicht als beweiskräftig angesprochen werden, da die bündeligen und wirbeligen Strukturen allen Tumoren aus Spindelzellen zukommen, z. B. den Fibromyomen des Uterus. Es erscheint ferner wesentlich, daß es bis heute noch nie gelungen ist, auch nur Reste von Nervenfasern bei der intraosseären Fibrose der polyostotischen fibrösen Dysplasie nachzuweisen. Der Neurofibromatose am nächsten kommt wohl die Beobachtung von Uehlinger: Bei einem 61jährigen Manne mit ausgedehnter, klassischer polyostotischer fibröser Dysplasie werden kurz vor dem Tode zwei parostale Myxofibrome am rechten Ober- und Unterschenkel entfernt. Diese könnten am ehesten Anspruch erheben, mit den extraosseären Fibromen der Neurofibromatose verglichen zu werden. Mit nachträglicher Silberfärbung an diesen Geschwülsten ist es nicht gelungen argentophile Nervenfasern oder auch Reste von solchen nachzuweisen. Es geht daher kaum an, die Fibrome bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie als Neurofibrome *sine nervis* zu klassifizieren. Es handelt sich um grundsätzlich andere Bildungen. Auch der Hinweis von Albright, daß es bis heute noch nie gelungen sei, in den intraosseären Neurofibromen Knochenbildung nachzuweisen, während das bei der polyostotischen, fibrösen Dysplasie häufig der Fall ist, ist ein weiteres, überzeugendes Kriterium, welches gegen die Gleichschaltung der Neurofibromatose und der polyostotischen fibrösen Dysplasie spricht. Die makroskopischen und mikroskopischen Skelettveränderungen bei der Neurofibromatose und der polyostotischen fibrösen Dysplasie sind somit in allen Belangen verschieden und können daher nicht Anlaß zu einer Gleichstellung der beiden Krankheitsbilder geben.

Zu diesen morphologischen Unterschieden kommen nun noch weitere Differenzen des klinischen Bildes, der Ätiologie, des Manifestationsalters und der Geschlechtsverteilung. Von besonderer Bedeutung erscheint mir, daß die Neurofibromatose Recklinghausen schon lange als Erbkrankheit bekannt ist und immer wieder bestätigt wird. Bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie ist bis heute noch nie eine hereditäre Belastung nachgewiesen worden. Damit dürfte die Beweiskette, daß beide Krankheiten selbständige Syndrome darstellen, geschlossen sein.

Zusammenfassung

Der Arbeit liegen 41 Beobachtungen von Neurofibromatosis Recklinghausen zu Grunde. In 23 Fällen, oder 69,6% finde ich eine Osteoporose leichten, mittleren oder schweren Grades. In 16 Fällen (48,4%) sind Wirbelsäulenveränderungen vorhanden, darunter 8 Kyphoskoliosen, 5 Skoliosen, 2 Kyphosen und eine besondere, durch Druckusur bedingte Form. In je einem Falle finden sich eine Pseudoarthrose der rechten Tibia mit kongenitalem Fibuladefekt, ein kongenitaler Fibuladefekt ohne Tibiapseudoarthrose und ein Fall mit intraosseären Neurofibromen. Eine seltene, aber charakteristische Skelettveränderung ist die Osteomalazie mit Milkman-Syndrom (Cachexie osseuse). Die ossäre Form der Neurofibromatose und die polyostotische fibröse Dysplasie sind selbständige Krankheitsbilder.

Summary

The base of this article are 41 cases of neurofibromatosis Recklinghausen. In 23 cases or 69,6 p. c. an osteoporosis of lower, middle or severe degree is found. In 16 cases (48,4 p. c.) exist alterations of the vertebral column, amongst them 8 kyphoscolioses, 5 scolioses, 2 kyphoses and one special form worn out by pressure. In one case a pseudoarthrosis of the right tibia with congenital defect of the fibula is found, in one case a congenital defect of the fibula without pseudoarthrosis of the tibia and one case of intraosseous neurofibromas. A rare but characteristic skeleton alteration is the osteomalacia with Milkman's syndrome (cachexie osseuse). The osseous form of the neurofibromatosis and the polyosseous fibrous dysplasia are separate clinical pictures. (W. B.)

Résumé

Etude de 41 cas de neurofibromatose de Recklinghausen. Dans 23 cas (69%) on trouve une ostéoporose légère, moyenne ou accusée. Dans 16 cas (48,4%) des altérations de la colonne vertébrale (8 cyphoscolioses, 5 scolioses, 2 cyphoses et 1 forme particulière par arrosion osseuse). Un cas présente une pseudarthrose du tibia droit avec aplasie du péroné, un autre une aplasie du péroné sans pseudarthrose du tibia et un cas des neurofibromes intraosseux. Une modification rare mais typique est l'ostéomalacie avec syndrome de Milkman (Cachexie osseuse). La forme osseuse de la neurofibromatose et la dysplasie fibreuse polyostotique sont des entités morbides sui generis. (P. J.)

Resumen

[Este trabajo se basa en la observación de 41 casos de neurofibromatosis de Recklinghausen. En 23 casos, es decir en el 69,6% de los casos, se encuentra una osteoporosis de grado discreto, mediano o intenso. En 16 casos (48,4%) se comprueban alteraciones de la columna vertebral, entre éstas 8 cifoscoliosis, 5 escoliosis, 2 cifosis y una forma especial determinada por usura de compresión. Se hace constar un caso de pseudoartrosis del peroné derecho con defecto congénito de la tibia, uno de defecto congénito del peroné sin pseudoartrosis de la tibia y un caso de neurofibroma intraóseo. Una alteración esquelética rara pero característica está representada por la osteomalacia con síndrome de Milkman (caquexia ósea). La forma ósea de la neurofibromatosis y la displasia fibrosa poliostótica son cuadros clínicos autónomos. (L. M.)

Schrifttum

1. Handbücher und Lehrbücher und grundlegende Arbeiten

Antoni, N. R. E.: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. Studien z. path. Anat. und Embryogenese. München, Kommissions-Verlag von J. F. Bergmann 1920. — Babaianz, L.: Radiol. clin. 16 [1947]:291. — Brailsford, F. J.: The Radiology of Bones and Joints, 3. Aufl. 1945. 282—283. Churchill, London. — Brooks and Lehman: Surg. Gyn. Obstetr. 38 [1924]:587. — Buffons sämtliche Werke, samt den Ergänzungen nach der Klassifikation von G. Cuvier. Dtsch. Übersetzung von H. J. Schaltenbrand. 4 [1840]:442. Köln. — Casuccio, C.: Osteopatie rare. Verl. Instituto Rizzoli. 1949:322—326. — Cocchi, U.: Erbschäden mit Knochenveränderungen in Lehrbuch der Röntgendiagnostik von Schinz, H. R., Baensch, W. E., Friedl, E., Uehlinger, E. 5. Aufl., 1950, 2. Lieferung, 621—813. — Kienböck, R. und Rösler, H.: Neurofibromatose. Erg.-Bd. 42 Fortschr. Röntgenstr. 1932. Ausführliches Literaturverzeichnis. — Lavater, C. J.: Physiognomische Fragmente. Leipzig und Winterthur 1778. — Martin, E.: Expressions cliniques de la neurofibromatose. Helv. med. Acta 15 [1948]:323. — Nørgaard, F.: Acta radiol. 18 [1937]:460—470. (Lit.). — Stalman, A.: Virchows Arch. path. Anat. 289 [1933]:96—126. — Tilesius, W. G.: Historia pathologica singularis cutis turpitudinis. Leipzig 1793.

2. Weitere Arbeiten

Addison, J.: Proc. Roy. Soc. Med. 43 [1950]:820. — Aegerter, E. E., Smith, L. W.: Amer. J. Cancer 31 [1937]:2:212. — Aegerter, E.: J. Bone Surg., Am. Ed. 32A [1950]:618-628. — Albright, F., Scoville, W. B. and Sulkowitch, H. W.: Endocrinology 22 [1938]:411-421. — Albright, F., Butler, A. M., Hampton, A. O. and Smith, P. H.: N. England J. Med. 216 [1947]:727-746. — Albright, F.: J. Clin. Endocr. 7 [1947]:307-324. — Ashton, L. P.: Bristol Med.-Chir. J. 47 [1930]:219-224. — Barber, C. G.: Surg. Gyn. Obstetr. 69 [1939]:618-626. — Böhringer, H. R.: Schweiz. med. Wschr. 17 [1946]:366-371. — Brailsford, F. J.: Proc. Roy. Soc. Med. 41 [1948]:735-744. — McCarroll, R. H.: J. Bone Surg., Am. Ed. 32A [1950]:601. — Chinaglia, A.: Zbl. path. Anat. Bd. 67 [1937]:295. — Cohen, R. und Douady, D.: Presse méd. 44 [1936]:2063-2064. — Cottard, A.: Pseudarthrose congenitale de jambe et neurofibromatose. Thèse de Paris 1938. — Desgouttes et Martin: Lyon chir. 1921:380. — Ferrero, C.: Osteofibromatose kystique (Maladie de Jaffé-Lichtenstein). Thèse No. 1790, Genève 1942. — Friedman, M. M.: Amer. J. Roentgenol. 51 [1944]:623-630. — McGavran, H. G.: J. Urol. 60 [1948]:254-259. — Gougerot et Burnier: Arch. dermat.-syph. Hôp. S. Louis. Juin 1935. — Gould, E. P.: Quart. J. Med. 11 [1917/1918]:221-227. — Green, W. T. and Rudo, N.: Arch. Surg. 46 [1943]:639-651. — Gross, W. T., Bailey, F. R., Jacob, H. W.: Arch. Path. 28 [1939]:716-718. — Hagelstam, L.: Acta chir. Scand. 93 [1946]:169-193. — Hatcher, C. H.: Ann. Surg. 1945:122. — Heine, J.: Ziegler's Beitr. path. Anat. 78 [1927]:122-159. — Hernberg, C. A. and Edgren, W.: Acta med. Scand. 135 [1949]:208-215. — Dieselben: Acta med. Scand. 136 [1949]:26-33. — Hoisnard, L.: Contribution à l'étude de la neurofibromatose généralisée. Thèse de Paris 1898. — Holt, J. F. and Wright, E. M.: Radiology 51 [1948]:647-664. — Hopf, M.: Radiol. clin. 28 [1949]:129. — Inglis, K.: J. Path. Bact. 62 [1950]:519-530. — Jacobsen und Vraa-Jensen: Acta radiol. 31, S. L. 1949. — Jeanselme, E.: Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1904:930-932. — Koller, F.: Im Druck. — Kraus, L.: Fortschr. Röntgenstr. 53 [1936]:793. — Kübler, R.: Im Druck. — Laignel-Lavastine et Ravier: Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1927. —

Layani, F., Leroux, R., Ducroquet, R. et Kerneis, J. P.: Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1948:720. — Lichtenstein, L.: Arch. Surg. 36 [1938]:874-898. — Lichtenstein, L. und Jaffé, H. L.: Arch. Path. 33 [1942] 777-816. — Liess, G.: Im Druck. — Lièvre, J. A.: Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1947:410. — Lion, G. et Gasne, G.: Bull. Soc. méd. pratic. Paris 1904. — Lippmann-Kessel, A. W.: J. Bone Surg., Brit. Ed. 33B [1951]:87-93. — Mackenzie, J.: Brit. J. Radiol. 23 [1950]:667. — Marie, P. et Couvelaire: Iconographie Salpetrière. 1900. — Mariante, T. und Maciel, P.: Rev. radiol. clin. 1 [1932]:332-341. — Meslet: Thèse de Bordeaux. 1892, No. 6. — Miller, A.: Arch. Surg. 32 [1936]:109-122. — Pagniez, P. H., Plichet, A. et Fauvet, J.: Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1939:733-736. — Psenner, L. und Heckermann, F.: Fortschr. Röntgenstr. 74 [1951]:265-288. — Redman, E. G.: Brit. J. Radiol. New Series 23 [1950]:307. — Reubi, F.: Schweiz. Zschr. allg. Path. 7 [1944]:168-234. — Sante, L. R., Bauer, W. M., O'Brien, R. M.: Radiology 51 [1948]:676. — Scherrer, H. J.: Virchows Arch. path. Anat. 292 [1934]:479. — Schlumberger, H. G.: Mil. Surgeon 99 [1947]:504. — Siebenthal, J.: Im Druck. — Spinner: Dtsch. Zschr. Chir. 207 [1928]:417. — Thannhauser, S. J.: Med. 23 [1944]:105-149. — Tucker, J. T. and Carpenter, E. B.: J. Bone Surg. 33A [1951]:103. — Uehlinger, E.: Virchow Arch. path. Anat. 306 [1940]:225-299 und Fortschr. Röntgenstr. 64 [1941]:41-46. — Uhlmann, E. and Grossmann, A.: Ann. Int. Med. 14 [1940/41]:225. — Waardenburg, P. J.: Ned. tschr. genesk. 95 [1951]: No. 25. — Weber, E. P.: Quart. J. Med. 23 [1929/30]:151-167.

Herrn Prof. Dr. med. v. Meyenburg bin ich für die Überlassung seines Untersuchungsgutes und für die Durchsicht dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

*Anschrift: Dr. G. Müller, St. Gallen/Schweiz,
Med. Klinik, Kantonsspital*

Curriculum vitae

Am 2. Juni 1922 wurde ich in Solothurn geboren. Die Primarschule besuchte ich in Solothurn und in Feldbrunnen, das Gymnasium in Solothurn. Ich bestand die Matura im Herbst 1941. Zuerst studierte ich 3 Semester in Lausanne (1. propädeutisches Examen) dann in Basel (2. propädeutisches Examen), wo ich auch nach einem Unterbruch von zwei klinischen Semestern in Genf, im Frühling 1948 das Staatsexamen machte. Von November 1948 bis April 1950 war ich Assistent in der Heil- und Pflegeanstalt Rosegg (Chefarzt Dr. O. Briner) in Solothurn. Nach einer vorübergehenden Assistentenstelle im Pathologischen Institut der Universität Bern arbeitete ich vom 1. Dezember 1950 bis 31. Dezember 1951 im Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen (Chefarzt Prof. Dr. E. Uehlinger). Seit dem 1. Februar 1952 bin ich Assistent an der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals St. Gallen (Chefarzt Dr. O. Gsell).